



0410 #3 0300
PATENT APPLICATION
Mo-7002
LeA 34,933

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

APPLICATION OF)
DIETER ARLT)
SERIAL NUMBER: 10/066,979)
FILED: FEBRUARY 4, 2002)
TITLE: PROCESS FOR THE PREPARATION)
OF NON-CHIRAL AND OPTICALLY)
ACTIVE ORGANIC COMPOUNDS)
CONTAINING HYDROXYL GROUPS)

CLAIM FOR PRIORITY UNDER 35 USC #119

Assistant Commissioner for Patents

Washington, D.C. 20231

Sir:

Applicants hereby claim foreign priority benefits under Title 35, United States Code, #119, as stated on their previously submitted Declaration and Power of Attorney document. Applicants further submit the enclosed certified copy of German application 101 05 104.2, claiming foreign priority on the above-identified U.S. application.

Respectfully submitted,

By Richard E.L. Henderson
Richard E.L. Henderson
Attorney for Applicants
Reg. No. 31,619

Bayer Corporation
100 Bayer Road
Pittsburgh, Pennsylvania 15205-9741
(412) 777-8341
FACSIMILE PHONE NUMBER:
(412) 777-8363
s:\kgb\rh3041clp

I hereby certify that this correspondence is being deposited with the United States Postal Service as first class mail in an enveloped addressed to: Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231, on 04/04/02

Date
Richard E. L. Henderson Reg. No. 31,619
Name of applicant, assignee or Registered Representative

Richard E.L. Henderson
Signature
April 4, 2002



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 101 05 104.2

Anmeldetag: 5. Februar 2001

Anmelder/Inhaber: Bayer AG, Leverkusen/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von nicht-chiralen und optisch aktiven Hydroxygruppen enthaltenden organischen Verbindungen

IPC: B 01 J, C 07 B, C 07 F

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 10. Dezember 2001
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Hoiß

Verfahren zur Herstellung von nicht-chiralen und optisch aktiven
Hydroxygruppen enthaltenden organischen Verbindungen

5 Hydroxygruppen enthaltende organische Verbindungen, auch in optisch aktiver Form, sind wichtige Zwischenprodukte, beispielsweise zur Herstellung von pharmazeutischen Wirkstoffen, Pflanzenschutzmitteln, Riechstoffen und flüssigkristallinen Substanzen.

10 Aus der EP-A 718 265 ist ein Verfahren zur Herstellung von nicht-chiralen und optisch aktiven Alkoholen bekannt, bei dem man eine Carbonylverbindung mit Wasserstoff in Gegenwart eines homogenen Katalysators, einer Base und einer Stickstoff enthaltenden organischen Verbindung umsetzt. Bei dem homogenen Katalysator kann es sich z.B. um einen Ruthenium-Komplex mit Phosphinliganden handeln, bei
15 der Base um ein Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxid und bei der Stickstoff enthaltenden organischen Verbindung um ein Amin.

Nachteilig bei diesem Verfahren ist der Einsatz eines homogenen Katalysators, was die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches und die Herstellung von nicht mit Katalysatoren oder deren Bestandteilen verunreinigten Produkten erschwert. Außerdem ist
20 die Wiedergewinnung des wertvollen Katalysators oder seiner Bestandteile, wenn überhaupt, nur mit hohem technischen und wirtschaftlichen Aufwand möglich. Schließlich ist es schwierig, Verfahren unter Verwendung von homogenen Katalysatoren kontinuierlich durchzuführen.

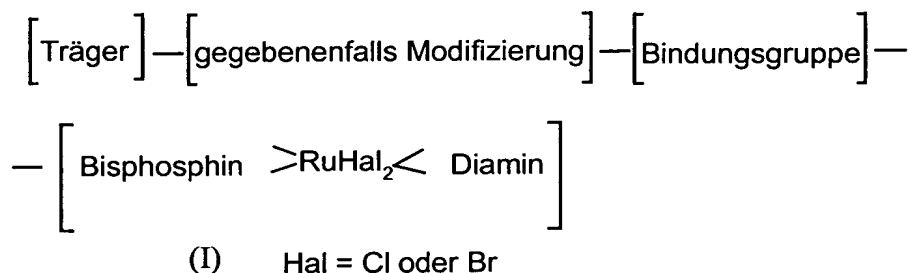
25 Homogene Katalysatoren zeichnen sich durch hohe Selektivitäten und Aktivitäten aus, die von entsprechenden heterogenen Katalysatoren i.a. nicht erreicht werden.

Es musste deshalb damit gerechnet werden, dass auch im vorliegenden Fall beim
30 Übergang von homogenen zu heterogenen Katalysatoren eventuelle Vorteile, z.B. hinsichtlich Aufarbeitung des Reaktionsgemisches, Reinheit des hergestellten Pro-

dukts, Katalysatorrückgewinnung und kontinuierliche Reaktionsführung, nur verbunden mit gravierenden Nachteilen, z.B. hinsichtlich Selektivität und Aktivität, realisiert werden können.

- 5 Es wurde nun ein Verfahren zur Herstellung von nicht-chiralen und optischen aktiven Alkoholen gefunden, bei dem man eine Carbonylverbindung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, einer Base und gegebenenfalls eines Diamins umsetzt, das dadurch gekennzeichnet ist, dass man als Katalysator einen trägergebundenen Ru(II)-Phosphin-Diamin-Ru-Komplex-Katalysator der Formel (I) einsetzt.

10



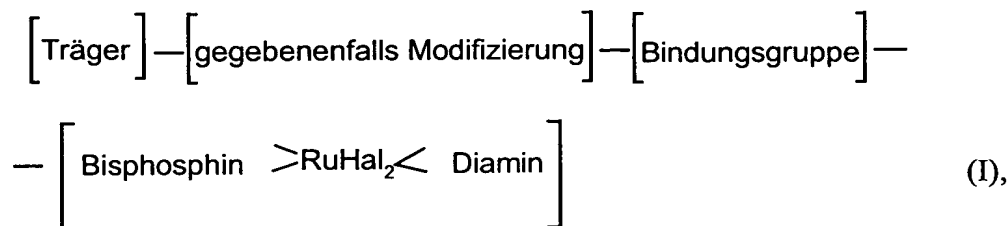
- 15 Vor kurzem (Synlett 2000, No. 5 680-682), ist ein Verfahren zur asymmetrischen Hydrierung von Ketonen bekannt geworden, das unter Verwendung einer heterogenen Katalysatorkomponente durchgeführt wird, die in der Hauptkette eingebaute BINAP-Strukturelemente enthält. Es handelt sich dabei um ein oligomeres Diisocyanataddukt mit der Bezeichnung "Poly-NAP" (siehe dazu Tetrahedron Letters 41 (2000), 643-646), das von den erfindungsgemäß verwendeten Katalysatoren, die **trägergebundene** Bisphosphin-Diamin-Ru(II)-Komplexe enthalten, deutlich unterschieden ist. Die erfindungsgemäß verwendeten, trägergebundenen Katalysatoren sind z.B. im Unterschied zu Poly-NAP in allen Lösungsmitteln unlöslich. Ein wesentlicher Vorteil des erfindungsgemäßen Verfahrens besteht darin, dass aufgrund der Vielfalt der chiralen Bisphosphine, die für den Aufbau trägergebundener Katalysatoren infrage kommen, eine Vielzahl von unterschiedlichen heterogenen
- 20
- 25 Bisphosphin-Komponenten zur Verfügung gestellt werden kann, um in Kombination

mit den Amin-Komponenten des Katalysatorsystems die optimale Verfahrensweise für das jeweilige Substrat zu erreichen.

Katalysatoren, die trägergebundene Bisphosphinliganden enthalten und die als Vorstufen für die erfindungsgemäß verwendeten, neuen Katalysatoren in Frage kommen, sind bekannt oder können analog zur Herstellung der bekannten erhalten werden (siehe z.B. J. Org. Chem. 63, 3137 (1998), GB-A 96-19684, EP-A 496 699, EP-A 496 700, EP-A 728 768, J. Mol. Catal. A 107 (1-3), 273 (1996) und 13th International Conference on Org. Synth., Warsaw, July 1-5, 2000, Book of Abstracts, PB-4, S. 227).

Ein Verfahren zur Herstellung von nicht-chiralen Alkoholen unter Verwendung solcher Katalysatoren in Gegenwart von Aminen und einer Base ist bisher jedoch nicht in Betracht gezogen worden.

Erfindungsgemäß werden Alkohole durch Umsetzung einer Carbonylverbindung mit Wasserstoff in vorteilhafter Weise erhalten, wenn man die Hydrierung unter Verwendung eines Katalysators der Formel (I) in Gegenwart einer Base ausführt.



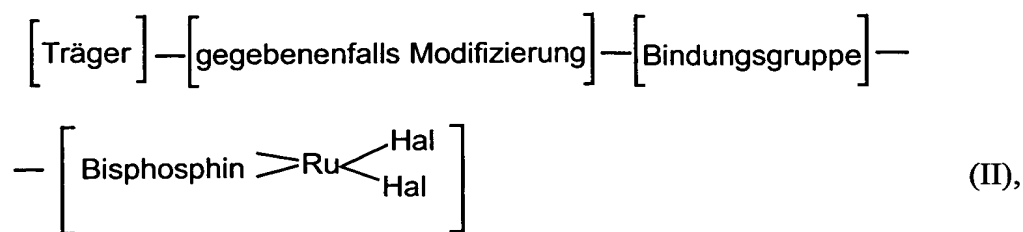
wobei

Hal Chlor oder Brom

bedeutet.

Es ist auch möglich, die Hydrierung unter Verwendung eines trägergebundenen, unlöslichen Katalysators der Formel (II) auszuführen, wenn während der Hydrierung gleichzeitig sowohl eine Base als auch ein Diamin im Reaktionsgemisch vorhanden sind. In diesem Falle wird ein Katalysator der Formel (I) in situ gebildet.

5



wobei

Hal Chlor oder Brom

10

bedeutet.

15

Bevorzugt werden jedoch erfindungsgemäß Katalysatoren der Formel (I) verwendet, die bereits trägergebundene Ru(II)-Komplexe enthalten, die jeweils sowohl Bisphosphin- als auch Diamin-Liganden enthalten.

20

Als Trägermaterial für die erfindungsgemäß einzusetzenden Katalysatoren kommen anorganische Materialien, z.B. Kieselgele, und anorganische Materialien, z.B. vernetzte Polymere, in Frage.

25

Als Basis des Trägerkatalysators dienen beispielsweise vernetzte Perlpolymerisate, die durch Suspensionspolymerisation unter Zusatz von bifunktionellen Monomeren aus Styrol, Acryl- oder Methacrylsäureestern oder (Meth)acrylamiden erhalten werden können.

Um eine Anbindung der Bisphosphinliganden zu ermöglichen, müssen solche Trägermaterialien reaktive Gruppen enthalten. Dafür kommen z.B. primäre und sekun-

däre Aminogruppen, Hydroxyl-, Carboxyl- und Isocyanat-Gruppen in Betracht sowie reaktives Halogen enthaltende Gruppierungen wie benzylisches Chlor oder Brom(ar)alkyl.

- 5 Solche Gruppierungen können bereits bei der Herstellung des Perlpolymerisates durch Verwendung von funktionellen Comonomeren wie Acrylsäure, Methacrylsäure, Acrylsäure(2-hydroxyethylester), Acrylsäure-(2-methyl-2-isocyanato-propylester) oder durch nachfolgende Modifizierung der Trägerbasis, z.B. durch Chlor-methylierung des vernetzten Polystyrolperlpolymerisates, an die sich gegebenenfalls
10 eine weitere Funktionalisierung wie z.B. Verseifung und Polyether-Pfropfung anschließen kann. Die Herstellung solcher Polymerisate mit reaktiven Gruppen ist bekannt.

- Es hat sich als vorteilhaft erwiesen, die Modifizierung der Trägerbasis so zu gestalten,
15 dass zwischen Träger und Bisphosphin ein größerer Abstand gehalten wird, vorteilhaft ist ein Abstandshalter, der aus einer Alkylen- oder Aralkylen- oder einer Alkylenoxy-Kette gegebenenfalls mit eingebauten Ester-, Ether-, Amid-, Urethan- oder Harnstoff-Gruppierungen besteht und mindestens 12 Atome zwischen Träger und Bisphosphin umfasst.

- 20 Kieselgele und ähnliche anorganische Trägermaterialien kann man beispielsweise durch Umsetzung mit (3-Aminopropyl)-triethoxysilan so modifizieren, dass anschließend reaktive, an das Trägermaterial gebundene Aminogruppen zur Verfügung stehen.

- 25 Für die Herstellung der erfindungsgemäß eingesetzten Katalysatoren werden chelatbildende Bisphosphine verwendet, die funktionelle Gruppen enthalten, die eine covalente Bindung mit reaktiven Gruppierungen an einem geeigneten oder geeignet modifizierten, unlöslichen Träger erzeugen können.

Als funktionelle Gruppen der Bisphosphinderivate, die zur Verknüpfung mit den reaktiven Gruppierungen der zuvor beschriebenen, gegebenenfalls entsprechend modifizierten Träger eingesetzt werden, seien beispielsweise genannt: aromatisch oder (ar)aliphatisch gebundene primäre oder sekundäre Aminogruppen, aromatisch oder (ar)aliphatisch gebundene Hydroxylgruppen, Carboxyl- und Isocyanat-Gruppen sowie aromatisch gebundene Chlormethyl- und Chlorsulfonyl-Gruppen.

Die Verknüpfung kann sowohl mit entsprechend funktionalisierten Bisphosphinen als auch mit den analogen Bisphosphinoxiden ausgeführt werden. Bei Verwendung von Chlorsulfonyl- oder Chlormethylgruppen ist die Ausführung auf der Bisphosphinoxidstufe, um Nebenreaktionen zu vermeiden, obligatorisch.

Im Falle der Verknüpfung mit dem polymeren Träger auf der Phosphinoxid-Stufe ist es notwendig, nachfolgend das trägergebundene Bisphosphinoxid in an sich bekannter Weise mit Silanen in Gegenwart von tertiären Aminen zum polymergebundenen Bisphosphin zu reduzieren.

Dementsprechend werden beispielsweise bindungsfähige funktionelle Gruppen enthaltende Derivate von 1,2-Bis(diphenylphosphino-)ethan, 1,2- und 1,3-Bis(diphenylphosphino-)propan, (Phenylen-1,2-diyl)bis(diphenylphosphin), Pyrrolidin-3,4-diyl-bis(diphenylphosphin) (unmodifiziert), und insbesondere zur Herstellung von enantioselektiv wirksamen Katalysatoren Derivate mit bindungsfähigen funktionellen Gruppen der chiral einheitlichen chelatbildenden Bisphosphine Diamp, Prophos, Norphos, Chiraphos, Deguphos (unmodifiziert), Diop, ModDiop, Bppm, ModBppm, Duphos und BppfOH (unmodifiziert), verwendet (zu der Bedeutung der Abkürzungen siehe Handbook of Enantioselective Catalysis, Ed. H. Brunner, W. Zettlmeier, VCH Verlag Weinheim, 1993).

Besonders bevorzugt werden zur Verknüpfung geeignete Gruppen enthaltende Derivate atropisomerer Bisphosphine, insbesondere in chiral einheitlicher Form, als Bausteine für die erfindungsgemäßen Katalysatoren benutzt. Hier seien beispielsweise

5 bindungsfähige funktionelle Gruppen enthaltende enantiomerenreine Derivate von
 2,2'-Bis(diarylphosphino)-1,1'-binaphthylen wie 5,5'-Diamino-2,2'-bis(diphenyl-
 phosphino)-1,1'-binaphthyl, 7,7'-Dihydroxy-2,2'-bis(di-(m-xylyl)phosphino)-1,1'-bi-
 naphthyl, 4-(2,2'-bis(diphenylphosphinol)-1,1'-binaphth-6-yl)butansäure, 4-(2,2'-
 10 bis(diphenylphosphinol)-1,1'-binaphth-6-yl)butanol oder zur Verknüpfung mit ge-
 eigneten Trägern befähigte Gruppen enthaltende Derivate von mindestens in 6,6'-
 Position substituierten (Biphenyl-2,2'-diyl)bis(diarylphosphinen), (Biphenyl-2,2'-
 diyl)bis(dicycloalkylphosphinen) oder Biphenyl-2,2'-diyl)bis(dihetarylphosphinen),
 wie beispielsweise (6,6'-Dihydroxybiphenyl-2,2'-diyl)bis(diphenylphosphin), (6-Hy-
 10 droxy-6'-methoxybiphenyl-2,2'-diyl)bis(di-(m-xylyl)phosphin), (6,6'-Dihydroxy-bi-
 phenyl-2,2'-diyl)bis(dicyclohexylphosphin) und (6,6'-Dihydroxybiphenyl-2,2'-diyl)-
 bis(di-thien-2-ylphosphin) aufgeführt.

15 Man kombiniert nun gegebenenfalls modifiziertes Trägermaterial und modifizierte
 Phosphine so, dass beide Komponenten eine chemische Bindung untereinander ein-
 gehen können. Eine Komponente kann z.B. COOH-Gruppen und die andere Kompo-
 nente NH₂-Gruppen enthalten, die unter der Entstehung von -CO-NH-Bindungen
 miteinander reagieren können. Je nach gewählter Kombination von reaktiven Grup-
 pen können verschiedenartige Bindungen realisiert werden, z.B. außer -CO-NH- auch
 20 -CO-NR-, CO-O-, -O-, -OCONH-, -NH-CO-NH-, -O-CO-NR- und -O-CO-O-. Die
 Methoden, entsprechend reaktive Stoffe an Festphasen zu koppeln, sind bekannt.

Es liegen dann an einen Träger gebundene Bisphosphine vor.

25 Um zu erfindungsgemäß zu verwendenden heterogenen Ru(II)-Phosphin-Komplex-
 Katalysatoren der Formel (II) zu gelangen, kann man die an einen Träger gebunde-
 nen Phosphine mit geeigneten Ru(II)-Komplexen umsetzen. Als Ru(II)- Komplexe
 kommen beispielsweise dafür die Komplexe der Formel

30 $[\text{Ru}(\text{aren})\text{X}_2]_2$,

in der

X für Cl oder Br

5 steht,

zum Einsatz, wie z.B. (p-Cymol)-ruthenium(II)chlorid, dimer, (s. J. Org. Chem., 59, 3064, 1994). Insbesondere ist der Bis-(2-methallyl-cycloocta-1,5-dien-Ru(II)-Komplex für die Herstellung von Katalysatoren der Formel (II) geeignet, (s. Tetrahedron: Asymmetry, Vol. 2, No. 7, S. 565, 1991).

10

Zur Herstellung von Katalysatoren der Formel (I) wird der heterogene Precursor der Formel (II) in Lösungen des Diamins suspendiert. Als Lösungsmittel werden dafür beispielsweise Dichlormethan, Acetonitril oder DMF verwendet. Man setzt

15 1 bis 10 Äquivalente des Diamins bezogen auf Ru in verdünnter Lösung ein und führt die Umsetzung unter Schutzgas, vorzugsweise Argon, bei Temperaturen von 20° bis 100°C im Verlauf von etwa 3 bis 48 Stunden aus. Der unter Schutzgas abfiltrierte und ausgewaschene Katalysator der Formel (I) wird im Vakuum getrocknet und ist lagerstabil.

20

Als Carbonylverbindungen zum Einsatz für das erfindungsgemäße Verfahren kommen z.B. solche der Formel (V) in Frage



25

in der

30

R¹ und R² gleich oder verschieden sein können und jeweils für Wasserstoff, für geradkettiges oder verzweigtes C₁-C₁₂-Alkyl, C₂-C₁₂-Alkenyl oder C₂-C₁₂-Alkynyl, für C₂-C₈-Cycloalkyl, für C₆-C₁₂-Aryl oder für C₄-C₁₁-Heteroaryl mit jeweils 1 bis 3 Ring-Heteroatomen aus der Gruppe N, O oder S stehen.

Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und Cycloalkylreste können gegebenenfalls mit Halogen, Hydroxy, Di-C₁-C₁₂-alkylamino-, C₆-C₁₀-Aryl-C₁-C₁₂-alkylamino-, Di-C₆-C₁₀-arylamino-, C₁-C₁₂-Alkoxy-, C₁-C₁₂-Alkoxycarbonyl-, Amid- und/oder Urethan-

5 Gruppen substituiert sein, wobei beispielsweise bis zu 3 gleiche oder verschiedene Substituenten vorliegen können.

Aryl- und Heteroarylreste können gegebenenfalls mit C₁-C₁₂-Alkyl-, Di-C₁-C₁₂-alkylamino-C₁-C₁₂-alkyl-, Halogen-C₁-C₁₂-alkyl-, Hydroxy-C₁-C₁₂-alkyl-, C₂-C₁₂-Alkenyl-, C₂-C₁₂-Alkynyl-, Halogen-, C₁-C₁₂-Alkoxy-, Halogen-C₁-C₁₂-Alkoxy-, C₆-C₁₀-Aralkoxy-, Hydroxy-, Carboxyl-, C₁-C₁₂-Alkoxycarbonyl-, Amid- und/oder Urethangruppen substituiert sein, wobei beispielsweise bis zu 3 gleiche oder verschiedene Substituenten vorliegen können.

10

15 R¹ und R² können gemeinsam mit der dazwischenliegenden CO-Gruppe auch ein Cyclo-C₄-C₁₂-alkylketon bilden, wobei der Cycloalkylteil gegebenenfalls wie oben für R¹ = Alkyl angegeben, substituiert und gegebenenfalls auch ungesättigt sein kann.

20 Bei den Alkylgruppen, auch in kombinierten Resten, handelt es sich vorzugsweise um C₁-C₆-Alkylgruppen. Bei den Alkenyl- und Alkynylgruppen, auch in kombinierten Resten, handelt es sich vorzugsweise um C₂-C₄-Alkenyl- bzw. C₂-C₄-Alkynylgruppen.

25 Bei den Cycloalkylgruppen, auch in kombinierten Resten, handelt es sich vorzugsweise um C₄-C₇-Cycloalkylgruppen.

Bei den Arylgruppen, auch in kombinierten Resten, handelt es sich vorzugsweise um C₆-C₁₀-Arylgruppen, bei den Heteroarylgruppen vorzugsweise um solche, die 5 bis 9 Ring-C-Atome enthalten.

30

Bei den Alkoxygruppen in kombinierten Resten handelt es sich vorzugsweise um C_1 - C_6 -Alkoxygruppen.

5 Bei Halogen in kombinierten Resten handelt es sich vorzugsweise um Fluor oder Chlor.

Besonders bevorzugte Alkylgruppen sind:

10 Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, sec.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Chlormethyl, 2-Chlorethyl, 2-Hydroxyethyl, 2-Dibenzylaminoethyl-, 2-(N-Benzyl-N-methylamino)-ethyl, 2-Ethoxyethyl, Methoxycarbonylmethyl, 2-(N-Methyl-N-methoxycarbonylamino)-ethyl, Vinyl, Methallyl, Propinyl, Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, 2-Methyl-cyclohexyl, Benzyl, Pyridyl-2-methyl und (5-Trifluormethyl-pyridyl-2)-methyl.

15 Besonders bevorzugte Arylgruppen sind:

Phenyl, 2-Methylphenyl, 2-Ethylphenyl, 2-Isopropylphenyl, 2-tert.-Butylphenyl, 3-Pentylphenyl, 4-Isobutylphenyl, 2,3-Dimethylphenyl, 2,4,6-Trimethylphenyl, 2-(2-Dimethylaminoethyl)-phenyl, 2-Trifluormethylphenyl, 4-(2-Hydroxyethyl)-phenyl, 3-Vinylphenyl, 4-(Propinyl-1)-phenyl, 4-Benzylphenyl, 2-Chlorphenyl, 3-Fluorphenyl, 20 2-Methoxyphenyl, 3,4-Dimethoxyphenyl, 4-Benzyloxyphenyl, 1-Naphthyl, 2-Naphthyl und 2-Indenyl.

Besonders bevorzugte Hetarylgruppen sind:

25 Pyridyl, Pyrimidyl, Pyrazolyl, Imidazolyl, Thienyl, Furyl, Oxazolyl und Indolyl, wobei als Substituenten solche in Frage kommen, die oben bei besonders bevorzugten Arylgruppen genannt worden sind.

Besonders bevorzugte Cyclo- C_4 - C_{12} -alkylketone sind:

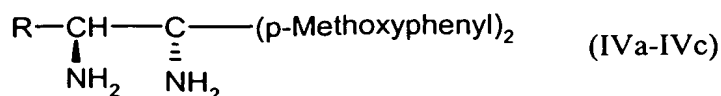
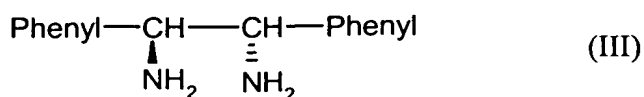
30 Cyclobutanon, Cyclopentanon, Cyclohexanon, 4-Methyl-cyclohexanon, 2-Methyl-cyclohexanon, 2-tert.-Butyl-cyclohexanon, 4-tert.-Butyl-cyclohexanon, Cyclohexanon und 2,4,4-Trimethyl-2-cyclohexanon.

Als Basen können in das erfindungsgemäße Verfahren beispielsweise Hydroxide oder Alkoholate von Alkalimetallen oder quaternäre Ammoniumhydroxide eingesetzt werden. Es handelt sich dabei insbesondere um Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydroxide, Lithium-, Natrium- oder Kalium- C_1 - C_4 -alkylalkoholate oder Tetra- C_1 - C_4 -alkylammoniumhydroxide. Besonders bevorzugt sind Kaliumhydroxid, Lithiumhydroxid, Kaliummethylat, Natriummethylat, Natriumisopropylat, Kalium-tert.-butylat, Tetramethylammoniumhydroxid und Tetrabutylammoniumhydroxid.

Für die Herstellung des Katalysators der Formel (I) sind Diamine geeignet, die mit Ru(II) einen Chelatkomplex bilden können. Beispielsweise seien genannt: 1,2-Diaminoethan, 1,2- und 1,3-Diaminopropan, 1,2-Diaminobutan, 2,3-Diaminobutan, 2,3-Diaminopentan, 1,2-Diamino-1,2-diphenylethan, 1,2-Diaminocyclopentan, 1,2-Diaminocyclohexan, 1,2-Diamino-methyl-cyclohexan, 1-Amino-2-N-methylaminoethan und 1-Amino-1-methyl-2-N-methylaminocyclohexan.

Bevorzugte, optisch aktive Amine zur Herstellung der trägergebundenen Katalysatoren der Formel (I) sind chiral einheitliche Diamine, insbesondere solche, die sich vom 1,2-Diaminoethan und vom 1,2-Diaminocyclohexan ableiten und gegebenenfalls C_1 - C_8 -Alkyl, C_4 - C_8 -Cycloalkyl-, C_6 - C_{10} -Aryl- C_1 - C_8 -alkyl, C_2 - C_8 -Alkenyl- und/oder gegebenenfalls durch C_1 - C_8 -Alkyl und/oder C_1 - C_8 -Alkoxy substituierte C_6 - C_{10} -Arylgruppen als Substituenten enthalten können.

Besonders bevorzugt werden für die Herstellung der neuen Katalysatoren der Formel (I) die Diamine der Formeln (III) und (IVa-c):



(IVa): $R = CH_3$

(IVb): $R = CH(CH_3)_2$

(IVc): $R = CH_2-CH(CH_3)_2$

5

Für die erfindungsgemäße Herstellung von optisch aktiven Alkoholen können diese optisch aktiven Amine sowohl als (S,S)-, (R,R)-, (R)- oder (S)-Stereoisomer eingesetzt werden.

10

Diese Stereoisomeren können auf bekannte Weise oder analog dazu hergestellt werden (siehe z.B. Tetrahedron, Lett. 34 (12), 1905 (1993). Welches optisch aktive Amin in welcher Form in Kombination mit einem bestimmten erfindungsgemäß einzusetzenden Katalysator bei der erfindungsgemäßen Herstellung eines bestimmten optisch aktiven Alkohols optimale Ergebnisse erbringt, kann gewünschtenfalls durch

15 routinemäßige Reihenversuche gemäß der "in situ"-Variante des Verfahrens ermittelt werden.

20

Bei der Ausführung des erfindungsgemäßen Verfahrens gemäß der "in situ-Variante" liegt bei diskontinuierlicher Arbeitsweise, z.B. in einem Rührautoklaven, die Menge eines Katalysators der Formel (II), berechnet als Mole Ru(II), pro Mol Carbonylver-

bindung im Bereich von 1:100 bis 1:100 000. vorzugsweise liegt diese Menge bei 1:200 bis 1:10 000.

25

Das Diamin kann, bezogen auf heterogenen Ru(II)-Phosphin-Komplex-Katalysator(en), (berechnet als Mole Ru(II)) beispielsweise in Mengen von 1:0,5 bis 1:4 eingesetzt werden. Vorzugsweise liegt diese Menge bei 1:1 bis 1:2,5 pro Mol Ru(II). Die Base kann, bezogen auf den heterogenen Ru(II)-Phosphin-Komplex-Katalysator (berechnet als Mole Ru(II)) beispielsweise in Mengen von 0,5 bis 1 000 Äquivalenten eingesetzt werden. Vorzugsweise liegt diese Menge bei 2 bis 40 Äquivalenten

30 Base pro Mol Ru(II).

Wird das erfindungsgemäße Verfahren unter Verwendung eines gesondert isolierten bereiteten Katalysators der Formel (I) ausgeführt, kann die Menge des Katalysators (berechnet als Äquivalente Ru(II) pro Mol eingesetzte Carbonylverbindung), 1:100 bis 1:500 000 betragen. Vorzugsweise liegt diese Menge bei 1:1 000 bis 1:200 000.

5

Im Falle der Verwendung von Katalysatoren der Formel (I) ist ein Zusatz von Diamin zum Reaktionsgemisch bzw. zur Lösung des Substrates nicht notwendig, kann aber zur Steigerung der Lebensdauer des heterogenen Katalysators vorteilhaft sein. Die Menge eines solchen Zusatzes von Diamin liegt im Bereich von 0,01 bis 1,0 Äquivalenten, bezogen auf eingesetzte Mole Ru(II)-Komplex.

10

Für die eingesetzten Mengen an Base gelten die gleichen Verhältnisse, die oben für die in-situ-Variante angegeben sind.

15

Es ist vorteilhaft, das erfindungsgemäße Verfahren in Gegenwart von Lösungsmitteln durchzuführen. Als Lösungsmittel sind solche geeignet, die mit den eingesetzten Materialien nicht in unerwünschter Weise reagieren und ein ausreichendes Lösevermögen für die eingesetzte Carbonylverbindung und das eingesetzte Amin haben. Beispiele sind aliphatische Kohlenwasserstoffe wie Hexan und Isooctan, aromatische Kohlenwasserstoffe wie Toluol und die Xylole, halogenhaltige Kohlenwasserstoffe wie Methylenchlorid, lineare und cyclische aliphatische Ether wie tert.-Butyl-methylether und Tetrahydrofuran, C₁-C₈-Alkyl und C₇-C₁₀-Aralkyl-alkohole wie Methanol, Ethanol, n-Propanol, i-Propanol und Benzylalkohol und dipolar-aprotische Lösungsmittel wie Acetonitril, Dimethylformamid und N-Methylpyrrolidon.

20

25

Bevorzugte Lösungsmittel sind C₁-C₄-Alkylalkohole, insbesondere i-Propanol. Es können auch Lösungsmittel-Gemische eingesetzt werden.

30

Man kann ohne Lösungsmittelzusatz arbeiten oder mit Lösungsmittelzusätzen bis hinunter zu einer Substratkonzentration von 1 Gew.-% oder weniger. Vorzugsweise

nimmt man soviel Lösungsmittel, dass sich eine Substratkonzentration im Bereich von 10 bis 50 Gew.-% ergibt.

5 Der beim erfindungsgemäßen Verfahren anzuwendende Wasserstoffdruck kann z.B. zwischen 1 und 150 bar betragen. Vorzugsweise liegt er im Bereich von 3 bis 120 bar, insbesondere zwischen 5 und 100 bar.

10 Die Reaktionstemperatur kann beim erfindungsgemäßen Verfahren z.B. im Bereich von -20 bis +120°C liegen. Vorzugsweise liegt sie in einem Bereich von +15 bis +100°C, insbesondere von +25 bis +100°C.

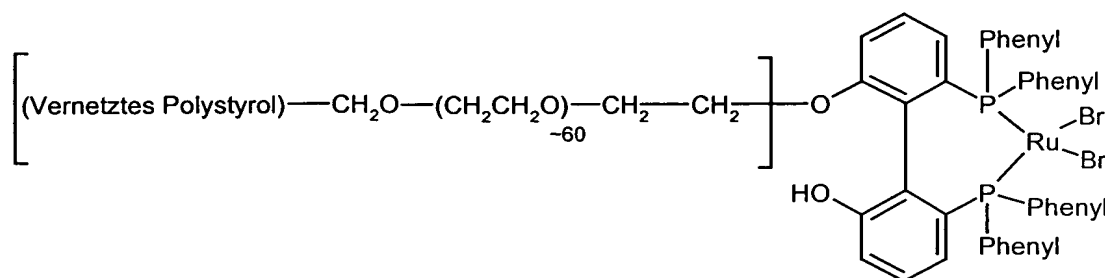
15 Die Reaktionszeit ist abhängig von der Ausführungsform des Verfahrens und den Reaktionsbedingungen. Sie liegt im allgemeinen in einem Bereich von beispielsweise 5 Minuten bis 12 Stunden.

20 Beim erfindungsgemäßen Verfahren ist die Aufarbeitung des Reaktionsgemisches einfach, da man den Katalysator beispielsweise durch Filtration und die im Reaktionsgemisch vorhandenen Basen und Amine mit Hilfe eines Ionenaustauschers entfernen kann. Der isolierte Katalysator kann wiederverwendet werden. Die hergestellten, gegebenenfalls optisch aktiven Alkohole, sind nach der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches nicht mit Katalysatoren oder deren Bestandteilen verunreinigt. Das erfindungsgemäße Verfahren kann auch problemlos kontinuierlich durchgeführt werden.

25 Überraschenderweise werden beim erfindungsgemäßen Verfahren keine gravierenden Einbußen hinsichtlich Selektivität und Aktivität der verwendeten Katalysatoren beobachtet.

Beispiele**Beispiel 1**

- 5 In einem 250 ml Rührautoklaven wurde eine Lösung von 12 g Acetophenon in 100 ml i-Propanol unter Zusatz von 500 mg eines trägergebundenen Rutheniumkomplexes der Formel (IIa)



10

(IIa)

[S-Atropisomer (Gehalt an Ru: 0,21 mmol/g)]

15

39 mg (S)-1,1-Di-(p-Anisyl)-3-Methyl-1,2-Diamino-butan und 420 µl einer 0,5-molaren Lösung von Kaliumhydroxid in i-Propanol mehrfach unter Gefriertrocknungsbedingungen entgast ("freeze-thaw-cycles") und die Gasphase durch Wasserstoff ersetzt. Anschließend wurde bei 40°C 6 Stunden lang 50 bar Wasserstoff aufgedrückt. Danach wurde unter Schutzgas filtriert, die verbleibende Reaktionslösung mit einem sauren Ionenaustauscherharz behandelt, wobei das Diamin und Kaliumionen gebunden wurden. Nach der Filtration wurde das beladene Austauscherharz mehrfach mit i-Propanol gewaschen und die Produktlösung zusammen mit den Waschphasen wurden destilliert. Es wurden 11,6 g über 99 % reines 1-Phenyl-Ethanol mit einem Gehalt von 90 % an R-Enantiomer erhalten (CSP-HPLC-Analyse).

20

25

Der wiedergewonnene, trägergebundene Rutheniumkomplex und das mittels Ionenaustausch abgetrennte und wiedergewonnene Diamin wurden in einem weiteren Herstellungsverfahren entsprechend Beispiel 1 anstelle von frischem Katalysator und frischem Diamin eingesetzt. Es wurden nahezu identische Ergebnisse erhalten.

Beispiel 2

Herstellung des in Beispiel 1 verwendeten Ru-Komplexes

5

a) 0,5 g (S)-6,6'-Dihydroxydiphenyl-2,2'-diyl-bis-(diphenylphosphin), hergestellt gemäß WO 93/15090, Beispiel 1, wurden unter Argon in 50 ml wasserfreiem und entgastem Tetrahydrofuran gelöst und eine Suspension von 0,216 g Natriumhydrid in 10 ml Dimethylformamid gegeben. Das Gemisch wurde 60 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurden 4 g TentaGel® S-Bromid¹ hinzugefügt und die Mischung weitere 48 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde der vorliegende Feststoff abfiltriert, mit gesättigter wässriger Ammoniumchlorid-Lösung und danach dreimal mit je 50 ml wasserfreiem Methanol ausgerührt und abfiltriert. Nach der letzten Filtration wurde das erhaltene Produkt im Vakuum getrocknet.

10

15

b) 800 mg des nach a) erhaltenen modifizierten Trägerharzes und 53 mg Bis-(2-methallyl)-cycloocta-1,5-dien-Ru(II)-Komplex wurden unter Argon in 20 ml wasserfreiem und entgastem Aceton suspendiert und unter Rühren gelöst. Dann wurden 1,38 ml 0,29 molare Bromwasserstofflösung hinzugeführt. Die Mischung wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend unter Argon filtriert. Der erhaltene Feststoff wurde unter Argon mit Aceton, abschließend mit i-Propanol gewaschen, bis das Filtrat frei von Ruthenium war. Nach dem Trocknen im Vakuum ergab eine Rutheniumanalyse eine Beladung von 0,21 mmol/g.

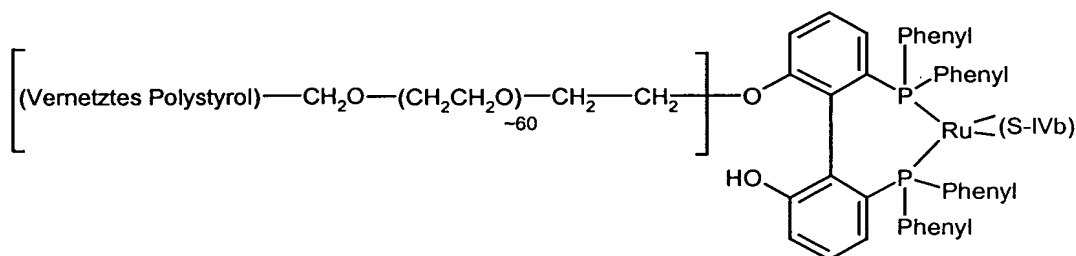
20

25

¹ TentaGel-Reaktivharze (Produkte der Rapp Polymere GmbH, Tübingen, Deutschland), sind Copolymere, die durch stufenweise Propfung einer vernetzten Polystyrolmatrix mit Polyethylenglykol und Ethylenoxid gemäß EP 187 391 erhalten werden. sie enthalten frei bewegliche Endgruppen, z.B. im Fall von TentaGel S-Br die Gruppierung CH₂-CH₂-Br.

Beispiel 3

In einem 250 ml Rührautoklaven wurde eine Lösung von 12 g Acetophenon in 100 ml i-Propanol unter Zusatz von 40 mg eines trägergebundenen Rutheniumkomplexes der Formel (Ia)



(Ia)

[S-Atropisomer (Gehalt an Ru: 0,20 mmol/g)]

und von 420 µl einer 0,5 molaren Lösung von Kaliumhydrid in i-Propanol mehrfach unter Gefriertrocknungsbedingungen ("freeze-thaw-cycles") entgast und die Gasphase durch Wasserstoff ersetzt. Unter Rühren wurde anschließend bei 40°C bei einem Wasserstoffdruck von 40 bar 2 Stunden lang hydriert. Nach Filtration und Auswaschen des als Filtrerrückstand verbliebenen Katalysators mit 10 ml i-Propanol wurde das Filtrat, vereinigt mit der Waschlösung, im Vakuum destilliert, wobei 11,7 g reines 1-Phenyl-ethanol mit einem Gehalt von 90 % an R-Enantiomer erhalten wurden (CSP-HPLC-Analyse).

Beispiel 4

Herstellung des in Beispiel 3 verwendeten Katalysators der Formel (Ia)

1 g des gemäß Beispiel 2 hergestellten Katalysators der Formel (IIa) wurde unter Argon zu einer entgasten Lösung von 120 mg (S)-1, 1-Di-(p-anisyl)-3-methyl-1,2-diamino-butan in 20 ml Dichlormethan gegeben und die Mischung unter Rühren 12

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von nicht-chiralen oder optisch aktiven Alkoholen, bei dem man eine Carbonylverbindung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, einer Base und gegebenenfalls eines Diamins umsetzt, dadurch gekennzeichnet, dass man als Katalysator einen Ru(II)-Komplex verwendet, der sowohl einen trägergebundenen Bisphosphinliganden als auch einen Diaminliganden enthält.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Katalysator aus einem trägergebundenen Precursor und einem Diamin in situ gebildet wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein Katalysator verwendet wird, der sowohl einen chiral einheitlichen, trägergebundenen Bisphosphinliganden als auch einen chiral einheitlichen Diaminliganden enthält.
4. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass ein atropisomerer Bisphosphinligand im Katalysator enthalten ist.
5. Ru(II)-Komplex-Katalysator, dadurch gekennzeichnet, dass der Ru-Komplex einen trägergebundenen Bisphosphinliganden und einen Diaminliganden enthält.

Verfahren zur Herstellung von racemischen und optisch aktiven
Hydroxygruppen enthaltenden organischen Verbindungen

Z u s a m m e n f a s s u n g

Nicht-chirale und insbesondere optisch aktive Alkohole werden aus einer Carbonylverbindung mit Wasserstoff in Gegenwart eines Katalysators, einer Base und gegebenenfalls eines Diamins in vorteilhafter Weise hergestellt, wenn man einen Katalysator verwendet, der sowohl einen trägergebundenen Ru(II)-Komplex-Bisphosphinliganden als auch einen Diaminliganden enthält.



Creation date: 02-04-2004
Indexing Officer: JPHAM - JERRY PHAM
Team: OIPEBackFileIndexing
Dossier: 10066979

Legal Date: 01-14-2003

No.	Doccode	Number of pages
1	CTRS	5

Total number of pages: 5

Remarks:

Order of re-scan issued on